

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-194688

(43)公開日 平成7年(1995)8月1日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 61 L 27/00

A 61 C 8/00

A 61 F 2/28

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

J

Z 7108-4C

9361-4C

審査請求 未請求 請求項の数13 FD (全 12 頁)

(21)出願番号

特願平5-353488

(22)出願日

平成5年(1993)12月29日

(71)出願人 000004547

日本特殊陶業株式会社

愛知県名古屋市瑞穂区高辻町14番18号

(72)発明者 奥山 雅彦

名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日本特殊  
陶業株式会社内

(72)発明者 岡田 光史

名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日本特殊  
陶業株式会社内

(72)発明者 山際 勝也

名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日本特殊  
陶業株式会社内

(54)【発明の名称】 生体インプラント材料及びその製造方法

(57)【要約】

【目的】 生体親和性、特に初期の骨増殖性に優れ、しかも比較的高い機械的強度を有する生体インプラント材料を提供すること。

【構成】 平均粒子径 5  $\mu$ m 以下の水酸化アパタイト粉末に 5 重量% のリン酸カルシウム系ガラスフリット (CaO - P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> が 90 モル% 以上) を加えた混合粉末を原料粉末として用い、これにバインダを添加して水系のスラリを調製する。このスラリをスプレードライヤで顆粒状に造粒し、さらに分級して粒子径 10 ~ 800  $\mu$ m の 10 原料顆粒を得る。さらに粒径 2 ~ 1600  $\mu$ m のアクリル系可燃性物質を、上記原料顆粒と所定の割合で乾式混合し、金型プレス法により成形圧力 1 ~ 100 Kgf/cm<sup>2</sup> の圧力で成形し、電気炉にて焼成を行ない、焼成体を得る。



写 真

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 大きさ $10\sim800\mu m$ の粒子が連結した粒子連結構造を備え、該粒子連結構造間に存在する大きさ $2\sim800\mu m$ の気孔が三次元的に連通してなる空隙部を有することを特徴とする生体インプラント材料。

【請求項2】 前記粒子が略球状であることを特徴とする請求項1に記載の生体インプラント材料。

【請求項3】 前記粒子が気孔径 $2\mu m$ 以下の開気孔を有することを特徴とする請求項1または請求項2に記載の生体インプラント材料。 10

【請求項4】 前記粒子がアルミナ系セラミックス、ジルコニア系セラミックス、アルミニウムジルコニア系セラミックスのいずれかであることを特徴とする請求項1ないし請求項3に記載の生体インプラント材料。

【請求項5】 前記粒子がリン酸カルシウム系化合物であることを特徴とする請求項1ないし請求項3に記載の生体インプラント材料。 20

【請求項6】 前記粒子が水酸化アパタイトと第三リン酸カルシウムとの混合相からなることを特徴とする請求項5に記載の生体インプラント材料。

【請求項7】 平均粒子径 $5\mu m$ 以下の原料粉末を用いて粒子径 $10\sim800\mu m$ の原料顆粒とし、これに粒子径 $2\sim1600\mu m$ の可燃性物質を混合し、成形圧 $1\sim100Kg/cm^2$ で成形した後、焼成することを特徴とする生体インプラント材料の製造方法。

【請求項8】 前記原料顆粒と可燃性物質とが略球状であることを特徴とする請求項7に記載の生体インプラント材料の製造方法。

【請求項9】 前記可燃性物質の直径 $S_1$ と前記原料顆粒の直径 $S_2$ との比率 $S_1/S_2$ が $0.2\sim5$ であること 30 を特徴とする請求項7または請求項8に記載の生体インプラント材料の製造方法。

【請求項10】 前記原料顆粒が結晶質セラミックス粉末と、焼成中に液相を生成する結晶質粉末或いはガラス粉末から選ばれる1種との混合物からなることを特徴とする請求項7ないし請求項9に記載の生体インプラント材料の製造方法。

【請求項11】 前記原料顆粒がアルミナ系セラミックス原料、ジルコニア系セラミックス原料、或いはアルミニウムジルコニア系セラミックス原料の内の1種であることを特徴とする請求項7ないし請求項10に記載の生体インプラント材料の製造方法。 40

【請求項12】 前記原料顆粒がリン酸カルシウム系セラミックスからなることを特徴とする請求項7ないし請求項10に記載の生体インプラント材料の製造方法。

【請求項13】 前記原料顆粒が水酸化アパタイト粉末とリン酸カルシウム系ガラス粉末との混合物からなることを特徴とする請求項12に記載の生体インプラント材料の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

2

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、生体インプラント材料及びその製造方法に関する。この生体インプラント材料は、整形外科、形成外科、脳外科、口腔外科、歯科等の医療分野において人工骨補填部材として好適に利用される。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、生体インプラント材料としては、金属材料が用いられてきたが、近年では生体親和性の点からセラミックスが注目され実用化されている。特に、リン酸カルシウム化合物は生体親和性に優れ、その焼結体は骨と化学的に結合あるいは骨に置換される材料であることが知られている。

【0003】 本発明者らは既に生体親和性が高くしかも高強度なリン酸カルシウム焼結体の製造方法として、特公昭60-50744号公報において、カルシウム/リン原子比 $1.4\sim1.75$ のリン酸カルシウム塩を主体とする粉末に、焼成後のリン酸カルシウム焼結体に対し $0.5\sim1.5$ 重量%のアルカリ土類金属酸化物—リン酸系フリットを含有せしめ焼成する方法を提案した。この方法により生体親和性に優れしかも機械的強度の高い生体インプラント材料が得られた。これらのインプラント材料を生体に移植すると骨組織と化学的に結合し、高強度のため容易に破損することなく、良好な結果を示したが、生体骨の侵入がないため十分な骨増殖性を有しておらず、骨組織との結合に長時間を要した。

【0004】 一方、多孔質のインプラント材料は、緻密質材料に比較して強度は劣るものの生体との親和性には優れ、特に数十 $\mu m$ ～数百 $\mu m$ の大きな気孔を有する場合は生体骨が浸入し易いことが知られている。多孔質体の製造方法としては、古くより原料中に有機物やカーボン等の可燃性気孔形成材を導入する方法や、発泡剤等を混入する方法が煉瓦などで行われており、これらの方法はそのままリン酸カルシウム系材料に用いればインプラント用の多孔質体が調製できる。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、このような従来の製造方法による多孔質の生体インプラント材料は、リン酸カルシウム系材料からなる多孔質体であって例えば $100\mu m$ 程度の大きな気孔を有していても、その気孔内への生体骨の浸入が起こらず、骨増殖性に劣るという場合が頻繁に観察された。また、このような従来の多孔質体は強度が著しく低いため、指で触ったり擦ったりすると粒子の脱落や破損が起り、ハンドリングが難しく骨補填手術の際の操作性に著しく乏しいという欠点を有していた。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明はこのような欠点を解決するためになされたものであって、連通した気孔中の最も狭い箇所の気孔径を一定以上に大きくした気孔

3

構造とすることにより、生体親和性、特に初期の骨増殖性に優れ、しかも比較的高い機械的強度を有する生体インプラント材料及びその製造方法を提供することにある。

【0007】即ち、本発明の生体インプラント材料は、大きさ $10\sim800\mu m$ の粒子が連結した粒子連結構造を備え、該粒子連結構造間に存在する大きさ $2\sim800\mu m$ の気孔が三次元的に連通してなる空隙部を有することを特徴とする。また、本発明の生体インプラント材料の製造方法は、平均粒子径 $5\mu m$ 以下の原料粉末を用いて粒子径 $10\sim800\mu m$ の原料顆粒とし、これに粒子径 $2\sim1600\mu m$ の可燃性物質を混合し、成形圧 $1\sim100\text{Kg/cm}^2$ で成形した後、焼成することを特徴とする。

【0008】以下、本発明をさらに詳細に説明する。本発明では、従来の製造方法による多孔質体からなる生体インプラント材料について、その低い骨増殖性の原因を検討した。その結果、例えば、 $100\mu m$ の可燃性粒子を導入しても、焼成後に形成される気孔は、図2に示すように単独で存在するかまたは気孔同士の点接触によりからうじて連通しているのみであり、ひとつの連続した気孔に極めて狭い箇所（点接触部）が断続的に存在する構造となっていることが判明した。すなわち、この狭い箇所の存在によって、生体骨の浸入が阻まれてしまい、骨増殖性が劣るものと考えられた。

【0009】本発明の生体インプラント材料の最も大きな特徴は、上記の構造体から粒子連結構造間に形成される大きさ $2\sim800\mu m$ の気孔が三次元的に連通してなる空隙部を有する気孔構造にある。これらの気孔は、単に連続した開気孔で気孔径が大きいだけでなく、各気孔中に生体骨の浸入を妨げる極端に気孔径の狭い箇所がないため、生体骨の浸入が極めて容易で高い生体親和性を示す。

【0010】これは、原料粉末から調製された略球状の原料顆粒を可燃性のダミー粒子と共に、顆粒を潰さないように、しかもほぼ最密充填に近い状態で成形した後、焼成することにより、可燃性のダミー粒子が焼失し、その跡にできる個々の粒子欠損部が隣接する粒子欠損部と比較的大きな気孔径を維持しながら連通しつつ連結気孔を形成し、各気孔間の連通部に $2\mu m$ 未満の極めて狭い箇所が生じない構造が得られることを見い出したものである。また、略球状の顆粒同士は最密に充填されており、焼成によるネックの成長も良好で機械的強度も同一の気孔率を有する従来の多孔質体と比較して大きいのも特徴である。このような気孔構造は、従来からの多孔質体の製造方法で得るのは困難であったが、本発明の製造方法によれば容易に得ることが可能である。

【0011】上記の生体インプラント材料において、粒子の大きさを $10\sim800\mu m$ としたのは、 $10\mu m$ 未満では良好な気孔が形成され難く生体親和性が劣り、 $850$

4

$00\mu m$ より大きいと強度が著しく低く、指で擦っても粒子の脱落が起こり、操作性が極めて悪くなるためである。また、前記粒子が略球状であると粒子の充填、粒子間の接触が良好となり、焼成時に粒子間のネックが成長し易くなるため、強度が高くなりハンドリング性の優れた生体インプラント材料が得られるので好ましい。更に前記粒子が気孔径 $2\mu m$ 以下の開気孔を有すると生体骨との結合性がさらに良好となるので望ましい。

【0012】材料は特に限定されないが、セラミックスが生体親和性の点から好ましく、アルミニナ系セラミックス、ジルコニア系セラミックス、アルミニナジルコニア系セラミックス等の生体不活性材料、あるいは、水酸アパタイトもしくは第三リン酸カルシウムを始めとしたリン酸カルシウム系セラミックスが好ましい。これらのセラミックスは主成分であるアルミニナ、ジルコニア等の他に、シリカ、マグネシア、カルシア、イットリア等の焼結助剤成分またはガラス成分等を含むものであってよいことは言うまでもない。更に最も好ましくは、生体親和性に極めて優れる水酸化アパタイトと第三リン酸カルシウムとの混合相からなる材料である。

【0013】上記生体インプラント材料の製造方法において、原料粉末の平均粒子径を $5\mu m$ 以下としたのは、平均粒子径が $5\mu m$ を越えると粒子内及び粒子間のネックが成長しにくくなり、粒子の連結した多孔質体構造が得られないため、焼成体から粒子の脱落が起こるなど、生体インプラント材料として好ましい強度が得られないからである。原料粉末の平均粒子径を $3\mu m$ 以下とすると強度が上がるため、より好ましい。

【0014】上記の原料粉末から一旦粒子径 $10\sim800\mu m$ の原料顆粒を形成する。その方法は特に限定されず、例えば一旦乾式プレス成形した成形体を粉碎し、フリイ分けを行なって所望の粒子径を得る方法も良いが、最も好ましくはスプレードライヤを用いた噴霧乾燥法である。この方法を用いると、上記原料顆粒が略球状となるため充填性が著しく向上し、粒子連結構造が得られ易くなる。具体的には、原料粉末にポリエチレンオキサイド（PEO）あるいはエマルジョン型アクリル系バインダなどの有機バインダーと分散剤、水などを加えて粘度 $5\sim30\text{cP}$ のスラリを調製し、スプレードライヤで $20\sim800\mu m$ の顆粒に造粒する。この時、スプレードライヤの操作条件（スラリの濃度、スピンドルの回転速度、乾燥温度等）により目的とする生体インプラント材料の構造に適した原料顆粒の粒子径を制御することができる。得られた顆粒はフリイ分けによりさらに所望の粒子径に調整される。なおスプレードライヤの条件によっては原料顆粒内に数 $\mu m$ ～数十 $\mu m$ 以上の空洞ができる場合もあるが、そのまま使用することができる。

【0015】本発明で用いる可燃性物質は、焼成段階に燃焼して除去可能な有機質物質であれば特に限定されないが、カーボンやアクリル樹脂、ポリスチレン樹脂など

の略球状のビーズが良好な粒子連結構造を形成し易いため、好ましい。この可燃性物質は、本発明の独特の気孔構造を形成させるものである。

【0016】この可燃性物質の粒子径を $2\text{ }\mu\text{m} \sim 160\text{ }\mu\text{m}$ としたのは、 $2\text{ }\mu\text{m}$ より小さいと気孔の量が増加するのみで、 $2\text{ }\mu\text{m}$ 以上の大きな気孔が三次元的に連通した空隙部が得られないからである。一方、 $1600\text{ }\mu\text{m}$ より大きくなると、気孔同士の連続性に乏しく、良好な気孔構造が形成されないと同時に、 $1000\text{ }\mu\text{m}$ を越える極めて大きな気孔が形成されてしまうため、強度が10著しく低下し指で触っても粒子の脱落や潰れが発生するため好ましくない。

【0017】また、上記原料顆粒と上記可燃性物質とが略球状であるほど、これらの充填性、接触性が良好となり、焼成後の強度が高くなると共に好ましい気孔構造が得られるので好ましい。さらに、可燃性物質の直径(S1)と原料顆粒の直径(S2)との比率( $S_1/S_2$ )を $0.2 \sim 5$ としたのは、 $0.2$ 未満では、可燃性物質を導入すると気孔率の上昇には効果があるが、本発明の特徴である粒子連結構造中に $2\text{ }\mu\text{m}$ 以上の大きな気孔が三次元的に連通した空隙部を有する独特の気孔構造を形成できないからであり、同様に $5$ 以上では形成される気孔間の連続性が乏しく点接触的となり、十分な生体骨の侵入が起こらず生体親和性が低く、また強度も著しく低く、ハンドリングに耐えないからである。前記比率( $S_1/S_2$ )としてより好ましいのは $0.5 \sim 2$ の範囲である。

【0018】上記原料顆粒と可燃性物質とを混合し、成形圧 $1 \sim 100\text{ Kg/cm}^2$ で金型プレスあるいはラバープレス、水中プレスなどで成形する。このとき、強度のある多孔質体を得るために、原料顆粒を変形・破損させることなく原料顆粒と可燃性物質とが最密充填に近い状態で成形されることが望ましい。ここで成形圧を $1 \sim 100\text{ Kg/cm}^2$ としたのは、 $1\text{ Kg/cm}^2$ 以下では粒子の充填が充分でなく、焼成してもネックの成長が不十分で強度が低いため、粒子が脱落し易くハンドリング性の低い多孔質体となり、切削加工に耐えられないからである。一方、 $100\text{ Kg/cm}^2$ 以上では原料顆粒が押し潰されて形状が破損し、得られる焼成体中の気孔間の連続性が悪くなり生体親和性が劣ることとなるので好ましくない。この成形時の適正圧力は原料顆粒の機械的強度、即ち、原料粉末の粒子径や原料顆粒の調製条件に依存するが、本発明範囲内で圧力を変えて先行試験を行うことにより容易に決定できる。造粒した原料顆粒をこの様な従来よりも低い圧力で成形することは、原料顆粒を潰すことなく原料顆粒同士を密にしかも均一に接触させることができ、粒子連結構造を形成する上で好ましい。

【0019】その後、得られた成形体を焼成するが、まず $100 \sim 500^\circ\text{C}$ に加熱して可燃性物質を燃焼除去 50

し、更に温度を上げて、原料顆粒内、原料顆粒間のネックを成長させることにより粒子間結合が進み、目的とする生体インプラント材料が得られる。この焼成温度は用いる材料組成に依存し、例えばアルミナ系では $1200 \sim 1650^\circ\text{C}$ 、ジルコニア系では $1100 \sim 1800^\circ\text{C}$ 、アルミニウムジルコニア系では $1200 \sim 1700^\circ\text{C}$ である。リン酸カルシウム系セラミックス原料では $900^\circ\text{C} \sim 1400^\circ\text{C}$ である。それぞれの組成系で、焼成温度が所定の温度より低いと粒子間のネック成長が進行せず、粒子連結構造を備える生体インプラント材料が得られない。焼成温度が所定の温度を越えても、形成させた粒子連結構造の崩壊が起こるため好ましくない。

【0020】本発明で粒子連結構造を形成するための製造方法に用いる原料として特に好ましいのは、生体インプラント材料の主成分となるセラミックス原料粉末とガラス粉末との混合物からなる液相焼結可能な材料である。例えば、水酸化アパタイト原料粉末とリン酸カルシウム系ガラス粉末との混合粉末が好ましい例として挙げられる。この混合粉末は、焼成時に化学的に反応してガラス粉末は消失し、生体親和性に優れた水酸アパタイトと第三リン酸カルシウムとの混合相、あるいは第三リン酸カルシウム相となる。この時、ガラス粉末が焼成中に液相を生成し、微細な水酸アパタイト原料粉末間及び原料顆粒間の接合(ネック形成)を著しく促進し、強固に連結した粒子連結構造を形成する。このネックの成長は高い気孔率と機械的強度を両立させる上で極めて重要な因子である。他の原料粉末を用いても目的の生体インプラント材料は得られるが、焼成時のネックの成長を十分に形成するためには成形時や焼成時の条件のより適格な調整を必要とする場合もある。

#### 【0021】

【作用】本発明により生体親和性に優れた生体インプラント材料が得られるのは、未だ推察も含まれるが、概ね以下のようない作用によるものである。本発明の生体インプラント材料の最も大きな特徴は、前述したとおり、粒子連結構造間に存在する大きさ $2 \sim 800\text{ }\mu\text{m}$ の気孔が三次元的に連通してなる空隙部を有する気孔構造にある。これらの空隙部は、単に大きな気孔同士が各々の接触点である一部分を介して連通した連続気孔となっている従来の気孔構造とは全く異なり、気孔径の大きさを維持しつつ連通された連続気孔を備えている。

【0022】この様な気孔構造の差は、水銀圧入法で測定すると明らかになる。水銀圧入法による気孔径分布では、その測定原理上、連続した気孔の奥側において入口側よりも大きい気孔は入口側の最も狭い部分の気孔径として検出される。これは、水銀の圧入が気孔の最も狭い箇所の径と平衡な圧力で律速されるため(インクボトム効果)である。従って、図2のように狭い箇所がある従来の多孔質体では、通常の走査型電子顕微鏡(以下、「SEM」と記す)で観察される気孔径と水銀圧入法で

測定される気孔径とが大きく異なることが特徴である。例えば、図7、図8に示す様に、従来の多孔質体をSEMで観察すると $100\mu m$ 近い気孔が観察されるにも関わらず、水銀圧入法で測定すると $100\mu m$ の気孔は全く観測されず、 $1\mu m$ 程度の気孔が観測されるだけである。即ち、従来の製造方法による多孔質体では、大きな内部気孔が形成されているにも関わらず、その気孔間をつなぐ連通部に極めて狭い箇所があるため、水銀圧入法では気孔径が小さく測定され、両測定法の結果が一致しない。また、この極めて狭い箇所が生体骨の浸入を妨げるものと考える。

【0023】これに対し、本発明の生体インプラント材料は、図1に示すように、形成された $2\sim800\mu m$ の気孔が三次元的に連通してなる空隙部を有するものであって、従来の多孔質体のように気孔径の極めて狭い箇所がなく、SEMで観察される気孔径と水銀圧入法による気孔径とは良い一致を示す。そして、このような気孔構造を備えることにより、生体内に埋植した後において空隙部への体液の浸入が非常に容易となり、新生骨の成長が促進され、生体骨の誘導性に優れた高い生体親和性が達成される。

#### 【0024】

【実施例】以下に本発明を実施例により具体的に説明する。

【実施例1】表1～表4に示す調製条件に従い、まず、平均粒子径 $0.6\mu m$ の水酸化アパタイト粉末に5重量%のリン酸カルシウム系ガラスフリット( $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ が90モル%以上)を加えた混合粉末を原料粉末として用い、これにポリエチレンオキサイド系のバインダを添加して水系のスラリを調製した。このスラリをスプレードライヤで顆粒状に造粒し、さらに分級によりそれぞれ平均粒子径約 $30\mu m$ 、 $60\mu m$ 、 $90\mu m$ 、 $300\mu m$ の4種類の原料顆粒を得た。可燃性物質としては、粒子径 $7\mu m$ 、 $20\mu m$ 、 $60\mu m$ 、 $130\mu m$ 、 $300\mu m$ の球状のアクリル系可燃性物質を用意し、上記原料顆粒と所定の量の割合で乾式混合した。この混合物を用いて金型プレス法により成形圧力 $0.5\sim500\text{Kg/cm}^2$ の各圧力で直径 $10\text{mm}$ の円柱試料に成形した。得られた成形体を電気炉にて昇温速度 $300^\circ\text{C}/\text{時間}$ で、 $1100^\circ\text{C}$ 或いは $1300^\circ\text{C}$ の温度で2時間保持の焼成を行ない、試料1～31を得た。

【0025】得られた各試料について、気孔率、開気孔率、水銀圧入法による気孔径、SEM観察、粒子脱落状態について調査した。気孔率(全気孔率)及び開気孔率は、各試料の真比重、嵩比重及び見掛け比重を測定し、これらから周知の算出方法により求めた。その結果を表2、表4に示す。また、X線回折法により焼成体表面の結晶相を同定したところ、すべて第三リン酸カルシウムと水酸化アパタイトの複合結晶相となっていた。

【0026】本発明の範囲では、三次元的に連通した気孔

( $95\%$ )が形成されただけでなく、水銀圧入法による気孔径分布にも、良好な数十 $\mu m$ 以上の気孔が観測された。気孔中の最も狭い箇所でも数十 $\mu m$ と、大きな気孔が連続的に形成されていることを示していた。指等で擦っても容易に粒子の脱落は起こらず、通常のハンドリングでは破損しない高強度の生体インプラント材料が得られた。また良好な機械加工性も示した。代表的な試料9及び試料15について、その微細組織を示すSEM写真をそれぞれ図3と図5に、また水銀圧入法による気孔径分布を図4と図6に示す。

【0027】SEMの観察では、大きさ約 $50\mu m$ のリン酸カルシウム系のセラミックス球が充填して連結した粒子連結構造を有し、該粒子連結構造中に原料顆粒の欠損部による空隙部が確認された。この空隙部は、三次元的に連通した数十 $\mu m$ の気孔からなるものであった。また特に $1100^\circ\text{C}$ で焼成した場合には、個々のセラミックス球の内部は微細な連結した粒子からなっており、少なくとも $2\mu m$ 以下の連続した気孔が観察された。

【0028】水銀圧入法による気孔径分布では、特徴的に約 $20\mu m$ 付近に大きなピークが確認された。また $100\mu m$ 程度の大きな気孔と、更に $2\mu m$ 以下の微細な気孔も測定された。SEMの観察結果と良い一致を示しており、インクボトム効果は見られず、粒子間の連通気孔中に狭い箇所が無いことを示唆した。

【0029】【実施例2】平均粒子径 $1.1\mu m$ のアルミニナ系セラミックス原料粉末を用い、表3及び表4に示した条件のもと実施例1と同様な手順で試料32～37を得た。これらの試料においては大きさ約 $20\sim80\mu m$ のアルミニナセラミックス球が充填して連結した粒子連結構造を有し、該粒子連結構造中に数十 $\mu m$ の気孔が三次元的に連結して形成された空隙部が確認された。また、表4に示した様に、機械的強度は特に良好であり、粗いハンドリングを行なっても粒子の脱落や破損は起こらず、機械加工性も高いものであった。

【0030】【実施例3】平均粒子径 $0.8\mu m$ のジルコニア系セラミックス原料粉末を用い、表3及び表4に示した条件のもと実施例1と同様な手順で試料38～43を得た。これらの試料においても大きさ約 $20\sim80\mu m$ のジルコニア系セラミックス球が充填して連結した粒子連結構造を有し、該粒子連結構造中に数十 $\mu m$ の気孔が三次元的に連結して形成された空隙部が確認された。また、機械的強度は実施例2と同様にかなり良好で、機械加工性も高いものであった。

【0031】【比較例1】表5及び表6に示したように、実施例1と同じく水酸化アパタイト粉末に5重量%のリン酸カルシウム系ガラスフリットを加えた混合粉末を原料粉末として用いたが、スプレードライヤによる顆粒の調製を行なわずに球状のアクリル系可燃性物質と混合した。更にこれにアクリル系バインダを3%添加した素地を調製し、金型プレスを用いて成形圧力 $800\text{Kg}$

$/ \text{cm}^2$  で成形し焼成して、試料 4.4～4.9 を得た。これらの試料では高い気孔率のものが得られ、SEM観察(図7)でも数十 $\mu\text{m}$ の大きな気孔が観察されたが、水銀圧入法での測定(図8)では 1 $\mu\text{m}$ 以下の気孔しか観測されなかつた。大きな気孔同士の連通が点接触的に形成され、1 $\mu\text{m}$ 程度の狭い箇所を通じて連通しているのみであることを示していた。

【0032】[比較例2] 表5及び表6に示したように、実施例1と同様の原料粉末を用いたが、成形圧を行ない、試料 10.50～5.3を得た。成形圧が 0.5Kg/ $\text{cm}^2$  の場合(試料 5.0, 5.1)では焼成体の形状が保持されず、ハンドリング可能な焼成体は得られなかつた。一方、20.0Kg/ $\text{cm}^2$  の場合(試料 5.2, 5.3)では、水銀圧入法による測定の結果、1 $\mu\text{m}$ 以下の気孔しか観測されなかつた。

【0033】[比較例3] 表5及び表6に示したように、可燃性物質を添加しなかつた点を除いて実施例1と同様にして試料 5.4～5.5を得た。これらの試料では、水銀圧入法による測定の結果、5 $\mu\text{m}$ 以下の気孔しか観測されなかつた。

【0034】[比較例4] 表5及び表6に示したように、原料顆粒の大きさ(S2)と可燃性物質(S1)の比率( $S1/S2$ )を 0.2 以下または 5 以上で行なつた点を除いて実施例1と同様にして試料 5.6～6.5を得た。これらの試料では、水銀圧入法による測定の結果、5 $\mu\text{m}$ 以下の気孔しか観測されなかつた。また粒子径 1.5 $\mu\text{m}$ の可燃性物質を添加した試料 5.6 及び試料 5.7 では均質な混合が困難で、焼成体に大きな空洞が生じ、割れが発生した。

30

【0035】[比較例5] 表5及び表6に示したように、出発原料の水酸化アパタイト粉末に平均粒子径 8.8 $\mu\text{m}$  の粒子を用いた点を除いて実施例1と同様にして、試料 6.6～6.7を得た。これらの試料では焼成体のネック成長が不十分で、焼成中に割れが生じたり、脆く指で触ると容易に破壊した。

【0036】[比較例6] 表5及び表6に示したように、実施例1と同じく水酸化アパタイト粉末に 5 重量% のリン酸カルシウム系ガラスフリットを加えた混合粉末を原料粉末として用い、これにアクリル系バインダを 3.40% 添加した後、成形圧 800Kg/ $\text{cm}^2$  で成形し、これを粉碎して筛いで分級し平均粒子径 1200 $\mu\text{m}$  の原料顆粒を調製した。この原料顆粒と球状のアクリル系可燃性物質とを混合した素地を用い、その後は実施例1と同様して試料 6.8～6.9を得た。これらの試料では焼成体のネック成長が不十分で、焼成中に割れが生じたり、脆く指で触ると容易に破壊した。

【0037】

【発明の効果】以上のように、本発明の生体インプラント材料は、粒子連結構造間に存在する大きさ 2～800 $\mu\text{m}$  の気孔が三次元的に連通してなる空隙部を有する気孔構造を備え、各気孔間の連通部に 2 $\mu\text{m}$  未満の極めて狭い箇所が生じないようにしたことにより、埋植後において空隙部への体液の浸入が非常に容易となり、新生骨の成長が促進され、生体骨の誘導性に優れた高い生体親和性を發揮することができる。

【0038】また、本発明の生体インプラント材料は 50～80% という高い気孔率を持つ場合であっても、手で擦っても粒子の脱落等は起こらず、指等では潰れないかなり高い機械的強度を示し、生体へのインプラントが容易となる。特に、水酸化アパタイト粉末とリン酸カルシウム系ガラス粉末の混合物を原料粉末として用いた場合には、40～70 体積% の高い気孔率を持つても、手で擦っても粒子の脱落等は起こらず、指等では潰れないかなり高い強度を示した。また、ダイヤモンド砥石を用いた湿式加工では容易に破損することもなく、良好に切削加工が可能であった。

【0039】また、本発明の生体インプラント材料の製造方法によれば、上記の気孔構造を備える多孔質体を容易に効率よく製造することができる。また、本発明の生体インプラント材料は、粒子内に微細な連続気孔を有するので、薬物の担持性にも優れており、薬物徐放システム(DDS)用の生体インプラント材料としても有用である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の生体インプラント材料の気孔構造を示す概念図である。

【図2】従来の生体インプラント材料の気孔構造を示す概念図である。

【図3】本発明の実施例1の生体インプラント材料の微構造を示す走査型電子顕微鏡写真である。

【図4】本発明の実施例1の生体インプラント材料の気孔径分布を示すチャート図である。

【図5】実施例1の他の生体インプラント材料の微構造を示す走査型電子顕微鏡写真である。

【図6】実施例1の他の生体インプラント材料の気孔径分布を示すチャート図である。

【図7】比較例1の生体インプラント材料の微構造を示す走査型電子顕微鏡写真である。

【図8】比較例1の生体インプラント材料の気孔径分布を示すチャート図である。

#### 【符号の説明】

1：粒子， 2：空隙部， 3：気孔， 4：気孔連通部

【表1】

試 料	原 料 頸 粒			可 燃 性 物 賴			備 考
	組 成 系	原 料 徑 ( $\mu\text{m}$ )	頸 粒 徑 S2 ( $\mu\text{m}$ )	粒 子 徑 S1 ( $\mu\text{m}$ )	S1/S2	混 合 量 vol%	
1	実施例 1	リン酸カルシウム系	0.6	30	7	0.23	40
2	↑	↑	↑	20	0.67	↑	
3	↑	↑	↑	60	2	↑	
4	↑	↑	↑	130	4.3	↑	
5	↑	リン酸カルシウム系	0.6	60	20	0.33	40
6	↑	リン酸カルシウム系	0.6	60	60	1	10
7	↑	↑	↑	↑	↑	↑	20
8	↑	↑	↑	↑	↑	↑	30
9	↑	↑	↑	↑	↑	↑	40
10	↑	↑	↑	↑	↑	↑	50
11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	60
12	↑	リン酸カルシウム系	0.6	60	60	1	10
13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	20
14	↑	↑	↑	↑	↑	↑	30
15	↑	↑	↑	↑	↑	↑	40
16	↑	↑	↑	↑	↑	↑	50
17	↑	↑	↑	↑	↑	↑	60
18	↑	リン酸カルシウム系	0.6	60	130	2.2	40
19	↑	↑	↑	↑	300	5	↑
20	↑	リン酸カルシウム系	0.6	60	60	1	40
21	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
23	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
24	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

【表 2】

試 料	プロセス		特 性				耐粒子脱落 (強度)
	成形圧 (Kg/cm <sup>2</sup> )	焼成 温度	気孔率 (%)	開気孔 率(%)	気孔構造 (水銀圧入法)		
1	実施例 1	30	1300	58	>95	>3 $\mu\text{m}$ 良好	特に良好
2	↑	↑	54	↑	>10 $\mu\text{m}$ 特に良好	↑	
3	↑	↑	53	↑	↑	↑	
4	↑	↑	51	↑	良好	↑	
5	↑	30	1300	54	>95	>10 $\mu\text{m}$ 良好	特に良好
6	↑	30	1300	25	>90	>10 $\mu\text{m}$ 特に良好	特に良好
7	↑	↑	34	>95	↑	↑	↑
8	↑	↑	44	↑	↑	↑	↑
9	↑	↑	44	↑	↑	↑	↑
10	↑	↑	51	↑	↑	↑	良好
11	↑	↑	59	↑	↑	↑	↑
12	↑	30	1100	66	↑	↑	良好
13	↑	↑	66	↑	↑	↑	↑
14	↑	↑	69	↑	↑	↑	ほぼ良好
15	↑	↑	74	↑	↑	↑	↑
16	↑	↑	78	↑	↑	↑	↑
17	↑	↑	84	↑	↑	↑	↑
18	↑	30	1300	50	>95	>10 $\mu\text{m}$ 良好	良好
19	↑	↑	54	↑	↑	↑	↑
20	↑	3.5	1300	67	>95	>10 $\mu\text{m}$ 良好	ほぼ良好
21	↑	5	65	>95	↑	↑	↑
22	↑	15	62	>95	↑	↑	良好
23	↑	50	50	>95	↑	↑	特に良好
24	↑	100	46	>95	↑	↑	↑

【表 3】

試 料		原 料 頸 粒			可 燃 性 物 賴			備 考
		組 成 系	原 料 径 ( $\mu$ m)	頸 粒 徑 S2 ( $\mu$ m)	粒 子 徑 S1 ( $\mu$ m)	S1/S2	混 合 量 vol%	
25	実施例 1	リン酸カルシウム系	0.6	90	20	0.22	40	
28	↑	↑	↑	↑	60	0.67	↑	
27	↑	↑	↑	↑	130	1.44	↑	
28	↑	↑	↑	↑	300	3.3	↑	
29	↑	リン酸カルシウム系	0.6	300	60	0.2	40	
30	↑	↑	↑	↑	130	0.43	↑	
31	↑	↑	↑	↑	300	1	↑	
32	実施例 2	アルミニナ系	1.1	30	60	2	30	明 の 蘭
33	↑	↑	↑	↑	↑	↑	50	
34	↑	↑	↑	↑	80	1	30	
35	↑	↑	↑	↑	↑	↑	50	
36	↑	↑	↑	↑	90	↑	30	
37	↑	↑	↑	↑	↑	↑	50	
38	実施例 3	ジルコニア系	0.8	30	60	2	30	内
39	↑	↑	↑	↑	↑	↑	50	
40	↑	↑	↑	↑	60	1	30	
41	↑	↑	↑	↑	↑	↑	50	
42	↑	↑	↑	↑	90	0.67	30	
43	↑	↑	↑	↑	↑	↑	50	

【表 4】

試 料		プロセス		特 性				耐粒子脱落 (強度)
		成形圧 (Kg/cm <sup>2</sup> )	焼成 温度	気孔率 (%)	開気孔 率(%)	気孔構造 (水銀圧入法)	耐粒子脱落 (強度)	
25	実施例 1	30	1300	53	>95	>10 $\mu$ m 良好	良好	
28	↑	↑	↑	51	↑	↑ 特に良好	↑	
27	↑	↑	↑	52	↑	↑	ほぼ良好	
28	↑	↑	↑	53	↑	↑ 良好	↑	
29	↑	30	1300	53	>95	>10 $\mu$ m 良好	ほぼ良好	
30	↑	↑	↑	52	↑	↑ 特に良好	↑	
31	↑	↑	↑	51	↑	↑	↑	
32	実施例 2	60	1600	43	>95	>10 $\mu$ m 特に良好	特に良好	
33	↑	↑	↑	58	↑	↑	↑	
34	↑	↑	↑	44	↑	↑	↑	
35	↑	↑	↑	59	↑	↑	↑	
36	↑	↑	↑	48	↑	↑	↑	
37	↑	↑	↑	60	↑	↑	↑	
38	実施例 3	90	1450	42	>95	>10 $\mu$ m 特に良好	特に良好	
39	↑	↑	↑	58	↑	↑	↑	
40	↑	↑	↑	43	↑	↑	↑	
41	↑	↑	↑	57	↑	↑	↑	
42	↑	↑	↑	44	↑	↑	↑	
43	↑	↑	↑	59	↑	↑	↑	

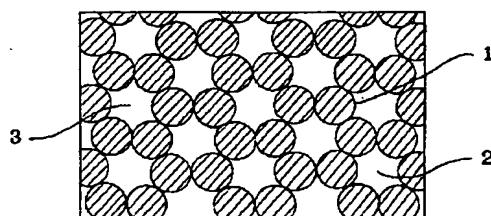
【表 5】

試 料	原 料 顆 粒			可 燃 性 物 質			備 考
	組 成 系	原 料 径 ( $\mu$ m)	顆 粒 徑 S2 ( $\mu$ m)	粒 子 徑 S1 ( $\mu$ m)	S1/S2	混 合 量 vol%	
44 比較例 1	リン酸カルシウム系	0.6	造粒せず	60	—	20	
45 ↑	↑	↑	↑	↑	—	40	
46 ↑	↑	↑	↑	↑	—	60	
47 ↑	リン酸カルシウム系	0.6	造粒せず	60	—	20	
48 ↑	↑	↑	↑	↑	—	40	
49 ↑	↑	↑	↑	↑	—	60	
50 比較例 2	リン酸カルシウム系	0.6	60	60	1	40	本 発 明 の 範 囲
51 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
52 ↑	リン酸カルシウム系	0.6	60	60	1	40	
53 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
54 比較例 3	リン酸カルシウム系	0.6	60	無し	—	—	
55 ↑	↑	↑	↑	↑	—	—	
56 比較例 4	リン酸カルシウム系	0.6	30	1.5	0.07	40	範 囲 外
57 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
58 ↑	リン酸カルシウム系	0.6	30	300	10	40	
59 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
60 ↑	↑	↑	↑	60	7	0.12	
61 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
62 ↑	↑	↑	↑	90	7	0.08	
63 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
64 ↑	↑	↑	↑	300	7	0.02	
65 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
66 比較例 5	リン酸カルシウム系	8.8	60	60	1	40	
67 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
68 比較例 6	リン酸カルシウム系	0.6	1200	300	0.25	40	
69 ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

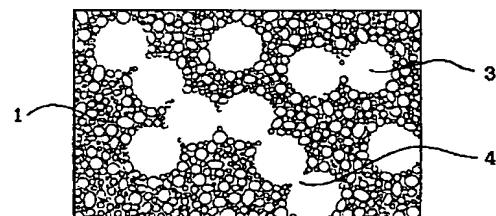
【表 6】

試 料	プロセス		特 性			
	成形圧 (Kg/cm <sup>2</sup> )	焼成 温度	気孔率 (%)	開気孔 率(%)	気孔構造 (水銀圧入法)	耐粒子脱落 (強度)
44 比較例 1	800	1300	21	45	<1 μm 不良	特に良好
45 ↑	↑	↑	42	88	↑ ↑	↑
46 ↑	↑	↑	59	81	↑ ↑	良好
47 ↑	800	1100	53	>85	<1 μm 不良	良好
48 ↑	↑	↑	61	↑	↑ ↑	↑
49 ↑	↑	↑	71	↑	↑ ↑	ほぼ良好
50 比較例 2	0.5	1800			形状を保持せず	
51 ↑	↑	1100			↑	
52 ↑	200	1300	43	>95	<1 μm 不良	良好
53 ↑	↑	1100	63	>95	↑ ↑	↑
54 比較例 3	30	1300	34	>90	<5 μm 不良	良好
55 ↑	↑	1100	65	>95	↑ ↑	↑
56 比較例 4	30	1300			混合不十分、割れ発生	
57 ↑	↑	1100			↑ ↑	
58 ↑	30	1300	44	>95	<5 μm 不良	不良
59 ↑	↑	1100	63	↑	↑ ↑	↑
60 ↑	↑	1300	37	↑	<1 μm 不良	良好
61 ↑	↑	1100	56	↑	↑ ↑	↑
62 ↑	↑	1300	38	↑	↑ ↑	↑
63 ↑	↑	1100	58	↑	↑ ↑	↑
64 ↑	↑	1300	37	↑	↑ ↑	不良
65 ↑	↑	1100	57	↑	↑ ↑	↑
66 比較例 5	30	1300			焼結体脆く、割れが発生	
67 ↑	↑	1100			↑ ↑	
68 比較例 6	50	1300			焼結体脆く、割れが発生	
69 ↑	↑	1100			↑ ↑	

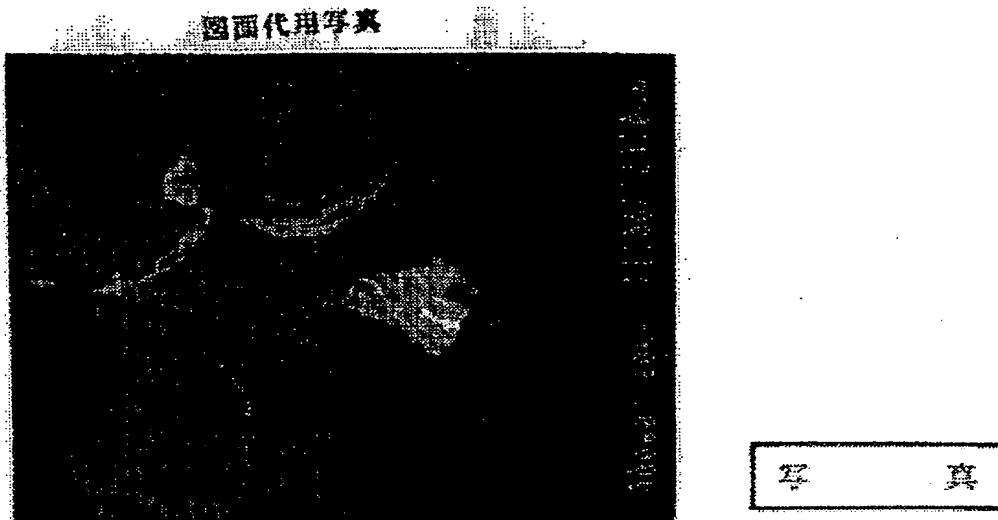
【図 1】



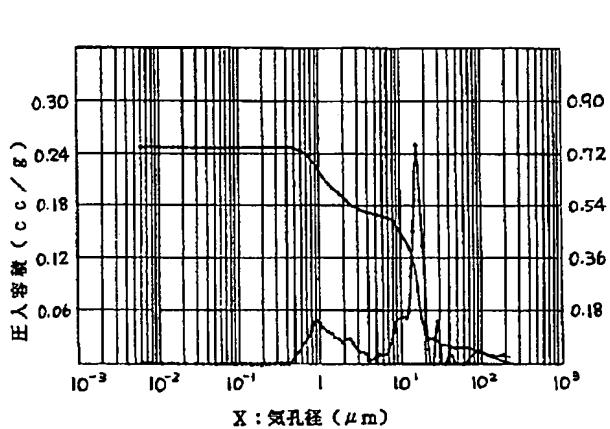
【図 2】



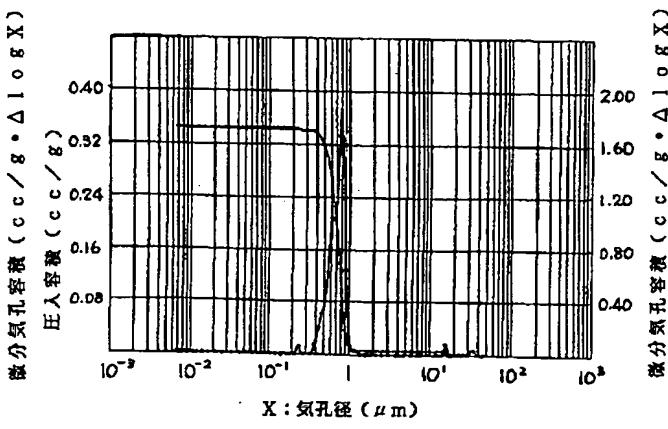
【図 3】



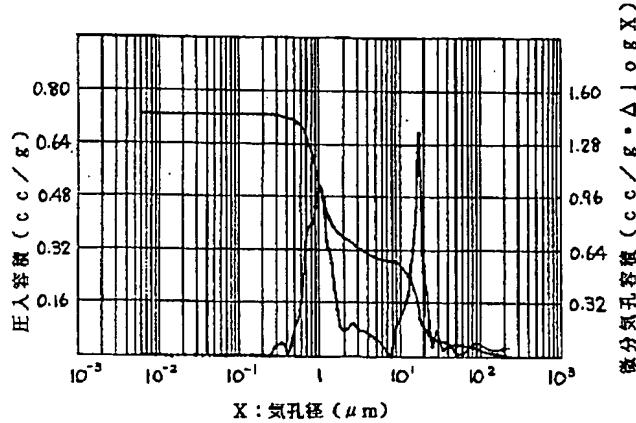
【図 4】



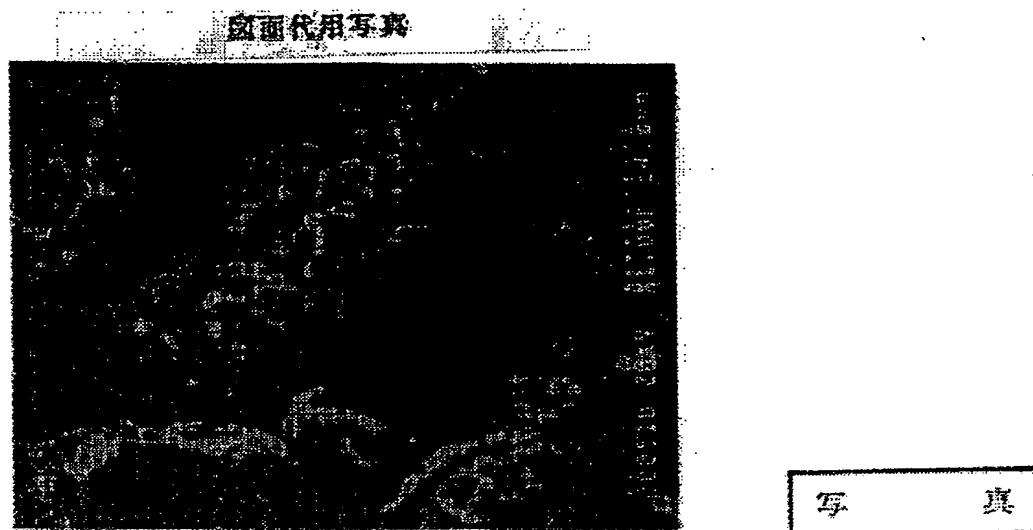
【図 8】



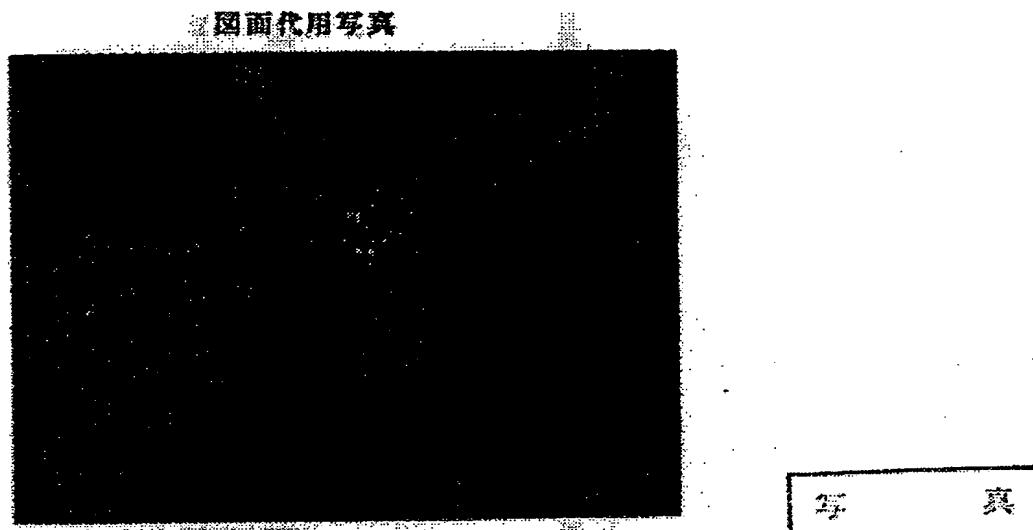
【図 6】



【図 5】



【図 7】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**